

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520081153440

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

Kv1.3 钾通道特异性阻断剂对动脉粥样硬化

大鼠 CD4⁺ T 淋巴细胞的影响和意义

Effect of Kv1.3 inhibitor on CD4⁺ T cells during the
atherosclerosis procedure in rat

习丹

指导教师姓名: 巩 燕 副教授

专 业 名 称 : 内科学 (心血管)

论文提交日期: 2011 年 04 月

论文答辩时间: 2011 年 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2011 年 4 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（ ）课题（组）的研究成果，获得（ ）课题（组）经费或实验室的资助，在（ ）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的: 检测 Kv1.3 钾通道阻滞剂 ShK (L5) 对动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 大鼠 CD4⁺ T 淋巴细胞的 Kv1.3 钾通道电流密度和细胞内钙离子浓度变化的影响, 探讨 Kv1.3 阻断剂在抗动脉粥样硬化过程中的作用。

方法: Wistar 雄性大鼠 24 只, 随机分为正常对照组、高脂饲料诱导动脉粥样硬化组和阻断剂治疗组。其中阻断剂组在高脂饲料喂养 8 周后给予皮下注射 ShK(L5) 阻断剂 8 周。喂养 8 周和 16 周时监测各组大鼠体重和血清中血脂水平的变化。喂养 16 周后测量大鼠体重, 麻醉后取脾脏, 心脏取血后处死, 留取主动脉全段通过 HE 染色观察动脉斑块形成确定模型成功。最后, 用免疫磁珠法分离出大鼠脾淋巴细胞中 CD4⁺ T 淋巴细胞, 采用全细胞膜片钳技术记录三组单个细胞上 Kv1.3 钾通道电流密度。同时将 CD4⁺ T 淋巴细胞经培养 48 小时后进行细胞内钙离子染色, 运用激光共聚焦显微镜检测各组细胞内钙离子荧光强度。

结果: 病理结果示 AS 大鼠符合动脉粥样硬化病理特点。血脂检测结果动脉粥样硬化组 TG、TC、LDL 高于对照组 ($p < 0.05$), AS 组 HDL 与对照组比较无统计学意义; 阻断剂组较正常对照组 TC 和 LDL 升高明显 ($p < 0.05$), 但 TG 和 HDL 两组比较无统计学意义; 阻断剂组较 AS 组血脂无明显改变。Kv1.3 钾通道阻滞剂 Shk(L5) 可以显著减少 CD4⁺ T 淋巴细胞 Kv1.3 通道开放的数目, 并引起 CD4⁺ T 细胞内钙离子浓度的降低。激光共聚焦显微镜结果示 AS 组 CD4⁺ T 淋巴细胞内钙离子平均荧光强度增强, 与对照组比较 (204.70 ± 20.05 vs 98.28 ± 29.10 , $p < 0.05$); 阻断剂组与 AS 组比较钙离子荧光强度减弱 (26.2 ± 10.05 vs 204.70 ± 20.05 , $p < 0.05$), 阻断剂组亦显著低于对照组 (26.2 ± 10.05 vs 98.28 ± 29.10 , $p < 0.05$)。阻断剂组大鼠的 CD4⁺ T 淋巴细胞和对照组大鼠的 CD4⁺ T 淋巴细胞的电流密度明显低于 AS 组 CD4⁺ T 淋巴细胞电流密度 ($[(197.65 \pm 41.59) \text{ pA} / \text{pF}]$ vs $[(378.23 \pm 56.85) \text{ pA} / \text{pF}]$, $p < 0.05$; $[(302.98 \pm 42.14) \text{ pA} / \text{pF}]$ vs $[(378.23 \pm 56.85) \text{ pA} / \text{pF}]$, $p < 0.05$); 阻断剂组 CD4⁺ T 淋巴细胞的电流密度与对照组比较差异无统计学意义。

结论：Shk (L5) 是钾离子通道 Kv1.3 的特异性阻断剂，应用阻断剂治疗 AS 大鼠，可以减小 Kv1.3 通道电流密度，同时降低 CD4⁺T 淋巴细胞内钙离子浓度，Kv1.3 是潜在的治疗动脉粥样硬化的新靶点。

关键词：动脉粥样硬化 Kv1.3 通道 ShK (L5) 阻滞剂

Abstract

Objective: To examine the effect of a specific Kv1.3 blocker - Shk (L5) on the density of Kv1.3 potassium channels and the Ca^{2+} concentration in CD4^{+} T cells during the atherosclerosis procedure induced by high-fat diet in rat.

Methods: A total of 24 Wistar male rats are randomly divided into 3 groups: 8 of them are fed with normal food as control group, the rest 16 of them are fed with high-fat diet. 8 weeks later, body weights are measured and serum cholesterol are tested from the tail blood. Half of them are given subcutaneous injection ShK (L5) blockers as treatment group. The other half are AS group. After 16 weeks, the body weights are measured and serum cholesterol levels are tested from the heart blood. All rats are sacrificed and all of the rats' aorta show visualized arterial plaques with HE staining. Then, CD4^{+} T cells are isolated from rat spleen using magnetic beads. The density of Kv1.3 potassium channels are analyzed by whole-cell patch clamp. While, Ca^{2+} concentration in the CD4^{+} T cells is quantified with a laser-scanning confocal microscopy in conjunction with a highly fluorescent Ca^{2+} indicator.

Results: Histological analysis demonstrates that atherosclerosis (AS) is successfully induced by high-fat diet in rats. The levels of TG, TC and LDL in AS group rats are significantly higher than that of control group rats ($p < 0.05$). The AS rats show higher Ca^{2+} concentration in the CD4^{+} T cells compared with control group rats (204.70 ± 20.05 vs 98.28 ± 29.10 , $p < 0.05$). Shk (L5) administration significantly decrease Ca^{2+} concentration to 26.2 ± 10.05 units, which is much lower than AS rats ($p < 0.05$). Additionally, the density of Kv1.3 potassium channels in the CD4^{+} T cells of AS rats are significantly higher than that of Shk (L5) treated AS rats ($p < 0.05$) and control group rats as well ($p < 0.05$).

Conclusion: Kv1.3 inhibitor could decrease the density of Kv1.3 potassium channels and the Ca^{2+} concentration in the CD4^{+} T cells. Kv1.3 could be a potential

novel therapeutic target of atherosclerosis.

Key words: Atherosclerosis; Kv1.3 Potassium channel; ShK(L5)

厦门大学博士论文摘要库

目 录

中文摘要	I
英文摘要	III
第一章 前言	1
1.1 动脉粥样硬化与炎症	1
1.1.1 动脉粥样硬化的始动因素	2
1.1.2 动脉粥样硬化发生、发展过程中的炎症机制	3
1.1.3 动脉粥样硬化形成过程中的免疫机制	4
1.1.4 抗炎疗法防治动脉粥样硬化	5
1.2 钾离子通道的研究概况	5
1.2.1 钾通道的分类	5
1.2.2 钾通道的基因和结构	6
1.2.3 钾通道的调控	7
1.3 Kv1.3 通道阻断剂	7
1.3.1 海葵类毒素	8
1.3.2 蝎毒	9
1.3.3 蛇毒	9
1.4 膜片钳技术相关介绍	9
1.4.1 膜片钳术的原理	9
1.4.2 膜片钳主要技术操作	10
1.4.3 膜片钳实验的常用工作模式	10
1.4.4 膜片钳技术的主要用途	11
1.4.5 膜片钳技术的扩展应用与展望	11
1.5 本研究的目的是和意义	12
第二章 材料与amp;方法	13

2.1 实验材料	13
2.1.1 实验动物	13
2.1.2 主要实验试剂	13
2.1.3 主要实验仪器设备及耗材	14
2.1.4 主要试剂的制备	16
2.2 实验方法	17
2.2.1 大鼠模型的建立	17
2.2.2 心脏取血和主动脉标本的留取	18
2.2.3 主动脉组织病理学检测	19
2.2.4 血脂指标检测	20
2.2.5 大鼠单个核细胞悬液制备	22
2.2.6 CD4 ⁺ T 淋巴细胞磁珠分选 (MACS)	24
2.2.7 大鼠脾 CD4 ⁺ T 淋巴细胞培养	26
2.2.8 荧光共聚焦检测脾 CD4 ⁺ T 淋巴细胞胞内钙离子浓度	26
2.2.9 膜片钳检测脾 CD4 ⁺ T 淋巴细胞的 Kv1.3 钾离子电流	27
2.3 统计学分析	28
第三章 结果	29
3.1 三组大鼠体重变化的比较	29
3.2 正常对照组和动脉粥样硬化组大鼠的主动脉血管病理改变	29
3.3 三组大鼠血脂比较	30
3.4 三组大鼠细胞内钙离子浓度比较	31
3.5 三组 CD4 ⁺ T 淋巴细胞的 Kv1.3 钾电流	32
第四章 讨论	34
第五章 结论	40
参考文献	41
附录	46
致谢	55

Content

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Atherosclerosis and inflammation.....	1
1.1.1 Factors involved in AS.....	2
1.1.2 Inflammation process in AS genesis and development	3
1.1.3 Immune mechanism in AS.....	4
1.1.4 Anti-inflammatory therapy in AS patients.....	5
1.2 Overview of potassium channels.....	5
1.2.1 Classification of potassium channels.....	5
1.2.2 Potassium channel gene family and structures	6
1.2.3 Regulation of potassium channel.....	7
1.3 Inhibitors of Kv1.3	7
1.3.1 Sea anemone toxin.....	8
1.3.2 Scorpion venom toxin.....	9
1.3.3 Snake venom toxin	9
1.4 Fundamentals of patch clamp technology.....	9
1.4.1 Principles of patch clamp.....	9
1.4.2 Technical operation of patch clamp	10
1.4.3 Experimental common working mode	10
1.4.4 Applications of patch clamp technology	11
1.4.5 Extended application and prospectives.....	11
1.5 The purpose and significance of this study	12
Chapter 2 Materials and methods.....	13
2.1 Material.....	13
2.1.1 Animals.....	13
2.1.2 Reagents.....	13
2.1.3 Instruments and equipment.....	14

2.1.4	Solution preparation.....	16
2.2	Methods	17
2.2.1	Construction of rat models.....	17
2.2.2	Collection of serum samples and Aorta	18
2.2.3	Histopathological examination of Aorta.....	19
2.2.4	Measurement of serum lipids.....	20
2.2.5	Preparation of lymphocytes suspension.....	22
2.2.6	Isolation of CD4 ⁺ T lymphocytes (MACS)	24
2.2.7	Culture of CD4 ⁺ T lymphocytes cells.....	26
2.2.8	Quantification of Ca ²⁺ concentration by confocal	26
2.2.9	Recording of Kv1.3 current by patch clamp.....	27
2.3	Statistical analysis.....	28
Chapter 3	Results.....	29
3.1	Weights of rats under different treatments	29
3.2	Pathological change in aorta between control and AS rats	29
3.3	Serum lipid levels in three groups.....	30
3.4	Intracellular Ca ²⁺ Concentration.....	31
3.5	Kv1.3 Current Changes in three groups.....	32
Chapter 4	Discussion	34
Chapter 5	Conclusion	40
References		41
Appendix		46
Acknowledgements		55

第一章 前言

随着社会经济的不断发展与人民生活水平的逐步提高，心血管疾病（cardiovascular diseases, CVD）的发病率和死亡率在全球范围内已高居各种疾病之首。其中，动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）及其并发症是最主要的心血管疾病，严重危害着人类健康。因此，对动脉粥样硬化的发生、发展规律及诊断、治疗方法的研究已成为全球的重大课题。过去几十年的流行病学研究揭示了许多与动脉粥样硬化相关的独立危险因子，如高胆固醇血症、吸烟、高血压、糖尿病、遗传、性别等，近年来的研究发现高同型半胱氨酸血症、高凝状态及某些基因的多态性也是危险因素，但各种因素导致动脉粥样硬化的病理机制尚不明瞭。

1.1 动脉粥样硬化与炎症

过去关于动脉粥样硬化发病机制的研究主要围绕四种学说展开：脂肪浸润学说、血小板聚集和血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说和损伤反应学说。然而近年来越来越多的研究发现动脉粥样斑块中不仅含有脂质，而且有大量炎症细胞浸润（Braunwald, 1997; Breslow, 1997），以血管壁积聚了大量的单核细胞和淋巴细胞为特征，其病理表现具有炎症病理的基本表现形式：变性、渗出和增生。随着炎症细胞和炎症介质的不断检出，动脉粥样硬化不再被认为是单纯的动脉壁脂质堆积的疾病，而是进展性炎症反应，符合炎症表现的普遍规律。实验研究表明动脉粥样硬化病变是对局部损伤的一种保护性炎症-纤维增殖性回应。如果损伤持续一段时间，这种回应则变得过度，动脉粥样硬化斑块形成，最终成为疾病。因此，Ross 教授在损伤反应学说的基础上，明确提出了“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”的观点（Ross, 1999），认为炎症反应及炎性细胞浸润的发生先于细胞外及细胞膜脂质的沉积并存在于动脉粥样硬化进展的全过程。

1.1.1 动脉粥样硬化的始动因素

动脉粥样硬化形成时动脉壁的病理变化是由内稳态失调引起的。血管壁动态平衡主要依靠正常血管壁各型细胞发挥正常的功能。内皮细胞是一层覆盖于血管内膜面的与血液接触的单层细胞，它可以产生如一氧化氮（NO）和前列环素等多种内源性的调节物以维持血管的内稳态。血管壁内的平滑肌几乎是正常动脉中膜的全部细胞成分，在维持血管内稳态及血流动力学稳定中起重要作用。动脉粥样硬化血管壁局部往往先表现为内皮细胞的活化。随后，动脉粥样硬化形成一种典型的慢性炎症，损伤处有单核巨噬细胞和淋巴细胞的聚集，同时伴有基质细胞增殖、细胞外基质增生重构和血管再生。内皮细胞的活化与感染、氧化修饰的低密度脂蛋白（LDL）堆积、脂质代谢异常、高半胱氨酸血症和性激素水平等诸多因素有关（de Boer et al., 2000; Lusis, 2000）。

感染因素在内皮细胞的活化中的作用是自 20 世纪 70 年代开始发现的，Minick 等最早报道疱疹病毒感染可能与动脉粥样硬化有关。脂质代谢异常是导致动脉粥样硬化病理改变的重要因素之一，已有研究证明通过饮食和/或药物干预减少血浆胆固醇及更为特异地降低低密度脂蛋白（LDL）水平，可明显降低冠状动脉粥样硬化性疾病的危险度及其并发症的死亡率（Sacks et al., 1996）。研究发现，过量的含硫氨基酸同型半胱氨酸及其衍生物——统称为同型半胱氨酸，与血管血栓性及动脉粥样硬化性疾病的发病机制有密切关系（McCully, 1996）。葡萄糖及其它还原型糖类与细胞内和细胞外大分子（蛋白质、脂蛋白、脂质）的氨基团发生非酶参与性反应，生成不可逆的交联结合的化学异质体称为“晚期糖基化终产物（AGE）”（Brownlee et al., 1988; Ruderman et al., 1992）。AGE 在体内聚集于糖尿病和非糖尿病性血管疾病的血管中，给予外源性的 AGE 可诱导正常动物血管功能障碍，也是动脉粥样硬化的因素之一。同时，动脉粥样硬化性血管疾病及其并发症在两性之间发病率的显著不同提示了性激素重要的病理生理作用。女性绝经前患动脉粥样硬化疾病的发病率较男性低，卵巢切除术后女性患病的危险度增加以及雌激素替代治疗对女性有保护作用等一系列研究，强有力地提示雌激素可作为抗动脉粥样硬化过程的保护因子（Farhat et al., 1996）。也有越来越多的证据表明，高血压可以通过炎症反应促进动脉粥

样硬化的发展，炎症反应已成为动脉粥样硬化与高血压这两种疾病的桥梁。血管紧张素 II（Ang II）除了引起血管收缩外，也可以激活炎症反应，促进炎症和动脉粥样硬化的发生发展。白细胞和单核细胞计数与体重指数（BMI）相关。肥胖有利于形成致动脉粥样硬化的异常脂蛋白血症。脂肪组织本身就是致炎因子的来源，可以产生 IL-6 和肿瘤坏死因子（TNF）等炎症因子，促进脂质沉积和动脉粥样硬化形成。

1.1.2 动脉粥样硬化发生、发展过程中的炎症机制

动脉粥样硬化的形成包括一系列病理过程：内皮损伤，粘附分子表达，单核细胞迁入内皮下，白细胞粘附及迁移，氧化低密度脂蛋白（ox-LDL）摄取，泡沫细胞形成，细胞因子释放，平滑肌细胞迁移和增殖，最终形成粥样斑块。炎症参与动脉粥样硬化的可能机制至今尚不十分清楚，现有的研究表明，炎症可以通过多种途径和一系列病理生理变化促进动脉粥样硬化的发生和发展。外周血中多种白细胞参与动脉粥样硬化形成的过程，而 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的作用尚不十分明确。在一定情况下 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞可促进炎症损伤的形成（Reardon et al., 2001）。

实验研究对人类组织的观察证实，单核巨噬细胞粘附于完整的内皮发生在动脉粥样硬化形成的早期（Faggiotto et al., 1984; Joris et al., 1983）。在已形成的人类动脉粥样硬化损伤处，斑块的微血管与单核细胞作用的白细胞粘附分子表达增多。而黏附的单核细胞进入病灶起到趋化作用。单核巨噬细胞一旦粘附于内皮，将会浸润进入内膜，进而演变为巨噬细胞。动脉粥样硬化病损部位的巨噬细胞是化学因子的主要来源，在泡沫细胞促进剂的作用下产各种生化学因子。近年来，关于动脉粥样硬化形成机制的许多研究集中在一些危险因素，如高胆固醇血症如何影响白细胞粘附分子的局部表达以及单核巨噬细胞在斑块形成处的聚集。局部血流动力学改变而引起的蛋白多糖合成的改变或局部炎症介质的释放均可促进 LDL 在内膜下停留。巨噬泡沫细胞形成是单核细胞进入内膜后吞噬残余物，也可能是吞噬聚集在同样部位的修饰的脂蛋白。单核巨噬细胞的激活产物在动脉粥样硬化进程中也起到了作用。动脉粥样硬化与其它炎症性疾病如类风湿性关节炎、银屑病、哮喘和炎症性肠病相似，其炎症机制通过

激活或分化和分泌活性物质来完成。单核/巨噬细胞产生的多种细胞因子均参与动脉粥样硬化过程。巨噬细胞及其产物在动脉粥样硬化病变后期也起到一定作用。在富含泡沫细胞的脂质条纹期向更复杂的动脉粥样硬化纤维病变转变过程中，内膜存在平滑肌细胞的增殖与迁移，平滑肌细胞可以合成大量细胞外基质成分堆积在动脉粥样硬化纤维斑块处。巨噬细胞在促进动脉粥样硬化斑块不稳定和血栓形成中起着双重作用。

1.1.3 动脉粥样硬化形成过程中的免疫机制

已有的大量研究结果已证实，动脉粥样硬化患者有明显的免疫指标失衡，其特点是细胞免疫和体液免疫活性增高，多种免疫细胞及免疫活性因子在 AS 形成过程中起到了重要作用。

动脉粥样硬化免疫包括细胞免疫和体液免疫。动脉粥样硬化病灶处存在内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞和淋巴细胞等主要细胞成分，其中巨噬细胞和淋巴细胞是典型的免疫活性细胞，内皮细胞和平滑肌细胞也具有产生某些免疫介质的功能。在一定情况下 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞可促进炎症损伤的形成。T 淋巴细胞广泛存在于动脉粥样硬化斑块处，在 AS 损伤形成的早期就进入血管壁并与单核细胞一起被发现存在于脂质条纹中。T 淋巴细胞可以识别由血管内皮细胞和平滑肌细胞摄入并呈递的外来抗原。在体液免疫环节中，动脉粥样硬化病变组织和患者血清内可检出脂蛋白、氧化脂质、动脉壁组成成分、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒抗体。在临床普查中发现，机体内可检出抗核抗体（ANA）、类风湿因子（RF）或甲状腺自身抗体等时，患者常同时伴有动脉粥样硬化的发生。在补体被激活过程中可释放活化产物如 C3a、C5a、C5/6/7 作为趋化因子促使血液中的单核细胞和 T 细胞附壁，并吸引它们向动脉内膜迁移，使单核巨噬细胞调理吞噬能力增强，释放溶酶体酶致细胞裂解坏死。

同其他免疫反应一样，在动脉粥样硬化中，单核/巨细胞、内皮细胞和淋巴细胞等释放的多种免疫分子进行了各种信息的传递和控，其结果是巨噬细胞和平滑肌细胞吞噬大量脂质形成泡沫细胞。同时，平滑细胞和成纤维细胞增殖，分泌胶原及细胞外基质，动脉内膜增厚、变硬，最终形成动脉硬化斑块。

1.1.4 抗炎疗法防治动脉粥样硬化

炎症反应在动脉粥样硬化过程中起到关键作用，且与疾病的预后有关。近年来调节炎症/免疫状态能否延缓动脉粥样硬化的发生和发展逐渐成为研究的热点。炎症因子在动脉粥样硬化的发生发展过程中起到重要作用，阻断促炎因子促进抗炎因子的免疫调节疗法被认为具有较好的治疗前景。目前临床用于预防和治疗冠心病的一些药物已被证实具有抑制炎症和调节免疫的作用。调脂类药物除了可以调节脂质代谢紊乱，还可以通过其抗炎作用延缓动脉粥样硬化的发展。抗血小板聚集药物的阿司匹林可降低C反应蛋白（CRP）水平，在基础CRP水平较高的患者中，阿司匹林具有更有效的保护作用。降压药物中的血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和Ang II受体阻滞剂被证实具有直接抗炎作用。此外，随着对动脉粥样硬化发病的炎症机制认识的不断深入，还有很多新的疗法正在实验阶段。如免疫接种、抗粘附治疗、CD40-CD4-L阻断剂、钾离子通道阻断剂、INF拮抗剂、NF- κ B抑制剂以及IL-10等均具有潜在的应用价值。

1.2 钾离子通道的研究概况

钾通道是广泛分布的一种膜蛋白，是神经细胞、心肌细胞及T淋巴细胞上的主要离子通道之一。目前所有已认知的离子通道中，它是最复杂的一个通道。特性的繁多反应了它们可通过多种多样的方式来引起神经元冲动的发放，体现了钾通道在生理功能上的重要性。

钾通道除了参与调节细胞兴奋性和维持基础膜电位外，有越来越多的研究结果表明它还与T淋巴细胞活化增殖密切相关。实验显示钾离子外流，造成细胞内低钾是激发T淋巴细胞膜上钙释放激活钙通道（CRAC）所必须的。而T淋巴细胞活化增殖在动脉粥样硬化的病理发展过程起着重要的作用。充分了解钾通道的特性与生理功能，实现对钾通道的调控，从而抑制T淋巴细胞活化增殖，对治疗动脉粥样硬化有着重要的作用。

1.2.1 钾通道的分类

由于钾通道的复杂性，人们根据特性将它们分为电压依赖的、受体依赖的、

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库